3

Ueber Hornkrebs bei Mäusen.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Georg Raeschke
aus Bromberg,
approb. Arzt.

Tag der Promotion: 18. Januar 1911.

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Hertwig.**

Meinen Eltern

Unter einem Carcinom verstehen wir eine Neubildung, welche durch ein selbständiges, atypisches, destruierendes Wachstum des Epithels entsteht und die nur die eine Aufgabe zu verfolgen scheint in möglichst kurzer Zeit möglichst große Massen junger Zellen anzuhäufen. Verschiedene Momente, das schnelle Wuchern und die dichte Zusammenlagerung der Zellen verbunden mit der atypischen Architektur der Neubildung, welche eine für die Ernährung genügende Vaskulerisation erschwert, lassen es begreiflich erscheinen, daß der Krebs häufig regressiven Metamorphosen ausgesetzt ist. Diese Metamorphosen gehen freilich nie so weit, daß der Tumor völlig der Rückbildung anheimfiele. Von den einzelnen Arten der Degeneration finden sich partielle Nekrosen, Verfettung, Verhornung, hyaline Entartung, Verkalkung und Pigmentbildung. Doch ist im allgemeinen eine gewisse Beziehung in der Art der eintretenden Metamorphosen zu dem primären Standorte des Carcinoms unverkennbar. So zeigen die Carcinome der mit Zylinderepithel versehenen Schleimhäute, also vorwiegend Magen und Darm, am häufigsten Schleimmetamorphose; die Krebse der Mamma haben eine besondere Neigung zur Fettdegeneration und die Plattenepithelkrebse — die Cancroide — zur Verhornung.

Sehr charakteristische und interessante Veränderungen finden sich bei der verhornenden Krebszelle. Eine Verhornung zeigen vor allem die Krebse der äußeren Haut, jedoch auch solche der mit geschichtetem Plattenepithel bekleideten Schleimhäute. Die Verhornung erfolgt zuerst in den ältesten Teilen des Krebskörpers, also in deren zentralen

Abschnitten und beginnt mit einer Verdickung und Glänzendwerden der Zellmembran, oft nur mit einer leichten Faltung.

Mit dem Einsetzen dieses Prozesses zeigen sich auch die verschiedenartigsten Veränderungen im Zellinnern; das Protoplasma schrumpft nach der Peripherie der Zelle zu, ein Vorgang, der von Waldeyer als „Austrocknungsprozeß" bezeichnet wurde. Der Kern, infolge des Protoplasmaschwundes zuerst wie in einer Höhle liegend, beginnt zu schrumpfen um schließlich völlig zu verschwinden und den Ausgang dieser Veränderungen bildet eine Zelle mit einer verdickten, stark glänzenden Membran und einem leeren Zellinnern. Während der Verhornung findet meist eine konzentrische Schichtung der einzelnen Zellen statt, eine zwiebelschalenartige Anordnung, die mit der Bildung der Horn- oder Cancroidperlen endet; die Zellen sind dabei völlig verhornt, sichelförmig gebogen und bestehen aus einer verdickten, glänzenden Membran, die manchmal noch leichte körnige Reste des Protoplasmas zeigt.

Doch gibt es in der Verhornung noch mancherlei Abweichungen der verschiedensten Art. So kann z. B. nur ein Teil der Zelle verhornen, während der andere noch mit dem Kern persistiert. Dabei kann der morphologische Charakter der Hornsubstanz von dem kernfreien Teil eingenommen werden, so daß solche Partien zuweilen wie ein Fremdkörper in der Zelle erscheinen. Oder im Zentrum der Cancroidperle finden sich Leukocyten in großer Zahl, wobei die Verhornung eine mangelhafte ist. Auch findet man mitunter im Zentrum der Krebsperle noch eine Zelle mit deutlichem Kern bei schon vorhandener Verhornung ihrer Umgebung. Dieser Befund kann wohl nur dadurch erklärt werden, daß bei der konzentrischen Schichtung nicht alle Zellen verhornten, sondern lebende, unverhornte Zellen mit eingeschlossen wurden, die dann, wie Schütz angibt, sich auch noch teilen können.

Den mir zur genaueren histologischen Untersuchung

über das Wesen der Verhornung zur Verfügung stehenden Tumor verdanke ich der Güte des Herrn Geheimrat Hertwig. Der Tumor entstammt dem zur Arbeit „Zur Biologie der Mäusetumoren“ verwandten Material, ist einer auf einer grauen Maus gewachsener Spontantumor, von dem sich in dem genannten Werke folgendes Protokoll findet: „Von den Geschwülsten bei grauen Mäusen war es eine besondere Enttäuschung, den Tumor nicht zu weiteren Versuchen durch Ueberimpfung erhalten zu können. Er entstammte aus derselben Quelle wie die Geschwulstmaus H. und stellte sich als ein kleinapfelgroßer Tumor an der rechten Seite des Vorderkörpers dar. Die rechte vordere Extremität war in die Geschwulst mit einbezogen. Im ganzen fühlte sie sich hart an, war gegen die Unterlage nicht verschieblich, wohl aber war die Haut an den Grenzen verschiebbar. Fluktuation war nicht festzustellen. Bei der histologischen Untersuchung ergab sich, daß hier eine Geschwulst mit starker Verhornung vorlag, wie solche ähnlich von Hanau, Haaland und Bashford bei Ratten und Mäusen gefunden wurden, im übrigen aber nur als große Seltenheit unter den Nagertumoren vorkommen.“

Bei der eingehenderen Untersuchung des Tumors waren vor allem zwei Fragen zu berücksichtigen: liegt hier eine tatsächliche Hornbildung vor, d. h. weisen die vorliegenden Gebilde dieselben tinktoriellen und mikrochemischen Reaktionen auf, wie sie nur beim Verhornungsprozeß der normalen Oberhaut bekannt sind, und in welchem Verhältnis die Keratohyalinbildung zur Verhornung steht. Bevor ich näher auf diese Fragen eingehe, halte ich es für nötig, eine kurze Uebersicht der historischen Entwicklung des Verhornungsprozesses zu geben.

Im Jahre 1869 hat Aufhammer zuerst in einer mittleren Schicht der Oberhaut feine Körnungen nachgewiesen. Er sah sie an mit Essigsäure behandelten und in Karmin gefärbten Schnitten. Langerhans beschrieb dann diese Körnchen ein-

heitlicher, ohne indessen auf ihre Bedeutung näher einzugehen. Unna (1888) konnte einen Schritt weiter gehen und einen Zusammenhang dieser Körnerschicht, des Stratum granulosum, mit der Verhornung nachweisen und betrachtete die neue Schicht als „eine notwendige Uebergangsstufe im Fortschritte der Verhornung." Es gelang ihm, die Körnchen an allen Hautstellen mit Ausnahme des Nagels und des Lippenrots nachzuweisen. Bezüglich der Topographie derselben heißt es bei Unna „verfolgen wir die Retezellen von den Zylinderzellen aufwärts, so sehen wir je nach der Mächtigkeit des ganzen Rete bald höher, bald tiefer einzelne Körnchen zunächst in der Umgebung des Kernes auftreten. Diese werden alsbald dichter gehäuft, verdecken an manchen Stellen den Kern vollständig und lassen nur noch eine äußere helle Zone frei . . . Die Kernzellen sind hier, wie es Langerhans richtig von Pikrokarminbildern beschreibt und abbildet, durch helle Säume getrennt, in denen man bei starker Vergrößerung noch mit Deutlichkeit das, wenn auch reduzierte, leitersprossenartige Bild der Stachelzellenkonturen erkennt."

Mittlerweile hatte Ranvier (1899) die Körnerbildungen einem eingehenden Studium unterworfen. Von menschlicher Haut, die durch Gefrieren, Austrocknen oder Härtung in Alkohol schnittfertig gemacht war, fertigte er Schnitte an und färbte sie mit Pikrokarmin. Er fand dabei Tröpfchen und Lachen (Flaques), die nicht in der Körnerschicht, sondern in der zweiten akzessorischen Schicht, dem Stratum lucidum, zur Hornschicht gehörig, gelegen waren. Sie färbten sich um so intensiver, je länger man sie in mit Pikrokarmin versetztem Glycerin liegen ließ. Diese Tropfen sollten aus einer ölig-fettigen, eher flüssigen Substanz bestehen, da Ranvier sie auf dem Deckglas umherschmieren und durch Druck auf das Deckglas zusammenfließen lassen konnte. Dieser Konsistenz sollte der von ihm vorgeschlagene Name „Eleidin" Ausdruck verleihen. Da er diese Tröpfchen auch in der

Schleimhaut des Mundes und der Speiseröhre fand, stellte er ihre Beziehung zur Verhornung in Abrede.

Zabludowski fand im Vogelschnabel und an der Schweinsklaue ebenfalls Zellagen, in denen körnige Gebilde auftreten. Er identifizierte sie mit dem von Ranvier in der Epidermis der Säugetiere gefundenen Eleidin. Dieselben färbten sich mit Pikrinsäure gelb, doch konnte er sie bei einer Färbung mit Karmin, Hämatoxylin oder Anilinfarbstoffen nicht differenzieren, sondern erhielt eine diffuse Tinktion der ganzen Zellen, in denen er die Körnchen gesehen hatte.

Waldeyer aber wollte ihre flüssige Beschaffenheit nicht gelten lassen, sah sie für fest an, und nachdem er gefunden, daß sie weder zum Nuklein, noch zum Keratin noch auch zum Fett gehören könnten, gab er zu bedenken, ob sie nicht am besten bei v. Recklinghausens Hyalin unterzubringen seien. Der Gedanke fand Beifall und Unna schlug vor, den Namen Eleidin fallen zu lassen und durch den von Waldeyer aufgebrachten „Keratohyalin" zu ersetzen, da weder er noch irgend jemand sich von der flüssigen Konsistenz der fraglichen Tröpfchen zu überzeugen vermochte. Waldeyer sah sie geradezu als eine Vorstufe des Keratohyalins an. Zabludowski und Zander hielten die Substanz für Tropfen oder Körnchen von echtem Keratin. Liebreich vermutete und Lewin und Sticker suchten zu beweisen, daß die Körnchen Cholestearinfett (Lanolin) oder auch eine Gemenge von Eiweiß und Cholestearinfett darstellten. Mertsching bringt die Substanz mit dem Chromatin der Kerne und Pigment der Epithelzellen in Verbindung.

Buzzi fand wichtige Unterschiede zwischen den Körnchen des Stratum granulosum und der färbbaren Substanz des Stratum lucidum und differenzierte daher erstere als Keratohyalin, letztere als Eleidin. Die Keratohyalinkörner zeigen nach diesem Autor folgende Eigenschaften: feste Konsistenz, eine runde, ovale oder eckige Kontur, dabei keine

Aenderung der Form. Beim Druck auf das Deckglas fließen sie nicht zusammen, Alkalien lassen sie aufquellen, und zwar Kali- und Natronlauge stärker als Ammoniak. In der Wärme werden die Keratohyalinkörner zugleich mit den Zellen, in denen sie enthalten sind, gelöst. Keine Einwirkung zeigen Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, Benzin. Salzsäure und Salpetersäure bringen selbst in starker Verdünnung die Körnchen zum Aufquellen; starke Lösungen zerstören Zellen und Körner. Mit Jod geben die Körnchen weder die Stärke- noch Glykogen- noch Amyloidreaktion; Osmiumsäure schwärzt sie.

Die mikroskopisch sichtbare Eleidinsubstanz am Stratum lucidum dagegen ist eigentlich ein Kunstprodukt, welches durch Ausfließen der in den Zellen des Stratum lucidum diffundierten flüssigen Eleidinsubstanz entstanden ist und an den Schnittflächen der Präparate haften bleibt, wenn streng nach Ranviers Angaben vorgegangen wird. Das Eleidin erscheint dann im Niveau der basalen Hornschicht ausgebreitet in Form von Tröpfchen und unregelmäßig gestalteten Lachen. Die Lachen, augenscheinlich durch Zusammenfließen mehrerer Tropfen gebildet, dehnen sich bisweilen in Form von mehr oder weniger langen Bändern aus.

Sobald nun die beiden Substanzen grundsätzlich von einander geschieden waren, konnte jede von ihnen gesondert in Angriff genommen werden.

Ernst (1892) unterzog die chemische Natur des Keratohyalins einer eingehenden Untersuchung. In seiner Arbeit „Ueber die Beziehung des Keratohyalins zum Hyalin" wieß er darauf hin, daß das Keratohyalin sich von den Hyalinen durch manche Eigenschaften — besonders in tinktorieller Hinsicht — erheblich unterscheidet. Er betonte, daß bei der von ihm modifizierten van Giesonschen Methode die Keratohyalinkörner ganz elektiv das Hämatein aufnahmen, das Epithelhyalin dagegen eine Orangemischfarbe durch gleichzeitige Färbung mit Säurefuchsin- und Pikrinsäure.

Unna zog 1895 aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß zwischen dem Keratohyalin und dem Kernchromatin durchaus keine Identität, sondern nur eine gewisse Aehnlichkeit bestehe und zeigte die chemische Verschiedenheit beider Körper chromochemisch durch Differentialfärbungen. Die Aehnlichkeit des Keratohyalins mit dem Kernchromatin und seine Differenz von den Hyalinen zeigte ihm die besonders starke Affinität zum Hämatein auf der einen Seite, sowie die erheblich geringere zu den stärksten sauren und basischen Farben — ausgenommen das Methylenblau — auf der andern Seite.

Inzwischen hatte Ernst mittelst der Gramschen Methode in den Hornzellen seine Granula dargestellt, die er „Keratingranula" nannte. Er sieht sie als Produkte der Hornzelle selbst an und mißt ihnen als solchen eine Bedeutung bei der Verhornung bei.

Kromayer glaubte dann durch seine Untersuchungen bewiesen zu haben, daß die Ernstschen Granula Kunstprodukte seien. Nach Gram gefärbt, sagt er, zeigen die Hornschichten die Ernstschen Granula, nach Weigert erscheine ein Teil der Hornschicht homogen, während ein anderer, dem Bindegewebe näher liegender, die Protoplasmafasern erkennen läßt, welche die länglichen in Verhornung begriffenen Zellen in ihrer Lächsachse durchziehen. Setzt man dem unter dem Deckglase befindlichen jodierten Schnitte von einer Seite Alkohol zu, so kann man mit dem Fortschreiten des Alkohols und der Entfärbung des Schnittes das Entstehen der feinen Granula erkennen. Es wird also der vorher homogene und auf die Protoplasmafasern verteilte Farbstoff durch den Alkohol extrahiert und in früher nicht nachweisbare Körner umgewandelt; d. h. die Granula sind Farbstoffniederschläge.

Ernst, der zwar die Untersuchungen Kromayers — astförmig verzweigte und sternförmige Kristalle, Krümel und Klümpchen von Farbe darzustellen — anerkannte, tritt dieser

Auffassung scharf entgegen. Er erinnert an seine beständige Erwähnung ungefärbter, hellglänzender und stark lichtbrechender Körnchen von gleichem Schrot und Korn wie die gefärbten, neben diesen und mit diesen gemischt. Er behauptet weiter, daß das Nebeneinander, das gemischte Vorkommen ungefärbter und gefärbter Körnchen, ihre gleiche Gestalt, Größe und Lagerung, dasselbe helle Aufleuchten der gefärbten wie der ungefärbten beim Spiel der Mikrometerschraube, ihn dazu zwingen, sie als homolog anzusehen. Wie gezwungen und gekünstelt wäre dagegen die Annahme, daß zwischen präexistenten, glänzenden, ungefärbten Körnchen sich Farbstoffpartikel niederließen, die in allen morphologischen Eigenschaften jenen vollkommen gleichen, sogar in der Art der Lichtbrechung. Ernst geht noch weiter und sagt, die Keratingranula sind ohne alle Färbung jedermann sichtbar.

Darauf erwidert Kromayer: „Wenn Ernst ungefärbte Körnchen irgendwo in der Hornschicht gesehen haben will, bestreite ich das nicht. Diese Körnchen können ja alles mögliche sein: rudimentäre Stacheln, Protoplasmafasern im Querschnitt, auch feinste Fettröpfchen, aber sie sind für den Nachweis, daß die durch Gram gefärbten Tröpfchen keine Farbstoffniederschläge sind, durchaus belanglos. Im Gegenteil, daß sie nach Ernst zwischen und neben ihnen vorkommen, macht wahrscheinlich, daß die gefärbten und die ungefärbten Keratingranula von verschiedener Natur sind.“

Die weiteren Untersuchungen über das Keratohyalin betreffen seine topographische Verbreitung und seine Beziehung zum Verhornungsprozesse. Ein Teil der Forscher mißt dem Keratohyalin gar keine Bedeutung bei der Verhornung bei, während die Mehrzahl es für eine Vorstufe der Hornsubstanz hält. Nach Waldeyer verbindet sich dasselbe wieder mit dem protoplasmatischen Netzwerk, innerhalb dessen es entstand und aus dieser Verbindung geht die Hornsubstanz hervor.

Endlich ist auch das Keratohyalin direkt als Hornsubstanz bezeichnet worden, so von Zander, der die Keratohyalinbildung als einen Mortifikationsprozeß der Zelle auffaßt und die Hornsubstanz durch Eintrocknung des verflüssigten Keratohyalins entstehen läßt.

Die Herkunft des Keratohyalins in der normalen Haut führen mehrere Untersucher, wie Mertsching, Ernst, D'Urso, auf den Kern zurück und fassen die Körner als Chromatinkörner auf.

Mertsching gibt als Grund für seine Auffassung an: erstens die Affinität zu gewissen Farbstoffen; ein zweiter Grund ist für ihn das absolute Beschränktsein des Keratohyalins auf eine Zelle und nie in Interzellularräume überzutreten; ein dritter Umstand seine perinukleäre Lage.

D'Urso fand ein proportionales Verhalten zwischen dem Kernschwund und der Zunahme des Keratohyalins, so daß ihm seine Entwicklung aus metamorphosiertem Chromatin wahrscheinlich wurde. Er verglich den Vorgang mit „Flemmings Chromatolyse". Auch Seelhorst faßt das Keratohyalin als ein Zerfallsprodukt des Kernes auf.

Demgegenüber wird mit Energie auch der gegenteilige Standpunkt vertreten und eine Beteiligung des Kernes an der Bildung von Keratohyalin ganz in Abrede gestellt. So spricht Krause von einem gänzlichen oder teilweisen Fortbestehen der Kernmembran und einem Schwinden des Kerninhaltes und schließt jede Beteiligung des Kernes an der Bildung der Prokeratinkörner unbedingt aus.

Auch Landsberg vertritt in seiner Dissertation diese Auffassung und sucht die Gründe, die Mertsching für seine entgegengesetzte Ansicht anführt, zu widerlegen. Landsberg sagt: „Mertsching gibt als Gründe für seine Auffassung an: erstens die Affinität zu gewissen Farbstoffen; nun ist es aber an und für sich bedenklich, nur aus diesem Merkmale auf eine chemische Uebereinstimmung zu schließen, weil man nicht sicher wissen kann, inwieweit das Festhalten einer

bestimmten Farbe auf chemische Affinität oder nur chemische Anziehung zu setzen ist. Ist es ja doch bekannt, daß sich auch Mucin und Knorpelzwischensubstanz intensiv mit gewissen Kornfärbemitteln tinguieren.“ Gegen den zweiten Grund Mertschings wendet er ein: „Ich verstehe nicht, wie das Beschränktbleiben des Keratohyalins auf eine Zelle gegen die Annahme seiner Entstehung aus dem Protoplasma spricht; denn wie sollten die in der Zelle gebildeten Körner aus der mehr oder minder verhornten Membran auswandern können?“ Auch den dritten Grund, die perinukleäre Lage des Keratohyalins, läßt Landsberg nicht gelten. Nach ihm zeigt eine solche Lage z. B. auch das Pigment an den Herzmuskelzellen bei brauner Atrophie.

Langerhans hatte das Keratohyalin als einen konstanten Bestandteil der gesamten Oberhaut nachgewiesen. Unna, Kölliker und andere Autoren bestätigten diesen Befund, nahmen jedoch die Nagelmatrix, das Nagelbett und das Lippenrot aus. Waldeyer, Ranvier und Henle behaupteten, es auch in der Nagelmatrix gefunden zu haben.

Seelhorst weist an einer Reihe von normalen Präparaten nach, daß das Auftreten von Keratohyalin nicht nur als eine Begleiterscheinung der Verhornung anzusehen, sondern daß auch aus dem konstanten Verhältnis des Keratohyalingehaltes zur Verhornung der Schluß zu ziehen ist, daß die Verhornung von Keratohyalin abhängig ist. Er faßt den Vorgang der Verhornung so auf, daß das Keratohyalin sich zur Hornsubstanz umbildet und als solche die Peripherie der Hornzellen darstellt; daß aber nicht nur, wie Sardowski sich ausdrückt, die Körner sich während des Verhornungsaktes in eine glänzende erhärtende Masse umbilden, sondern auch an die Randzone der Zellen treten.

Die Keratohyalinbildung und die einzelnen Phasen des Verhornungsprozesses fanden sich in dem von mir zu untersuchenden Tumor wieder, einem Carcinoma simplex, in welchem mächtige Hornlager imponierten. Diese Vorgänge

können wohl hier als anaplastische im Sinne Hansemanns bezeichnet werden, d. h. es findet sich in den bösartigen Geschwülsten eine Artveränderung der Zellen, die über eine bloße Variation, dem Anpassen der Zellen an neue Lebensbedingungen, hinausgeht. Die Zellen verändern dabei ihren Charakter in jeder Beziehung, morphologisch wie physiologisch zu neuen Arten.

Ein Hauptunterschied, der bei der Betrachtung des Verhornungsprozesses eines Cancroids ins Auge fällt, ist die unregelmäßige Aufeinanderfolge der Strata; man kann also annehmen, daß die Hornperlen hierbei ihrem eignen Verhornungsprinzip folgen. Dies äußert sich auch darin, daß gewisse Stadien, wie wir sie bei der normalen Verhornung der Epidermis finden, gänzlich übersprungen werden. Auf diesen unregelmäßigen Verlauf der Verhornung hat bereits Hansemann aufmerksam gemacht, welcher sich so ausdrückt: „Sie verläuft gewissermaßen abortiv mit Ueberschlagung einzelner Uebergangsformen.“ Das Riffzellenstratum wird an Cancroiden der menschlichen Epidermis selten vermißt, wenn auch ein völliges Fehlen desselben bekannt ist. Doch spricht das Vorkommen von Interzellularbrücken nicht für einen stärkeren Grad der Verhornung, denn Landsberg fand an einem Speiseröhrenkrebs eine starke Verhornung, trotzdem die Riffzellen sehr selten vorhanden waren.

In einem andern Präparate zeigte die Umgebung der großen Hornperlen kleine polygonale, unverhornte Zellen; Riffzellen fehlten auch hier, und zwar fanden sich diese Stellen gerade in den am stärksten verhornten Partien; in größeren Zellzapfen mit mehreren unverhornten Zellgruppen zeigten sich auch mehr Riffzellen. Das Auftreten von Riffzellen ist also nicht an den Grad der Verhornung gebunden. Ist die Wachstumsenergie der Zelle sehr groß und geht sie außerdem schnell zugrunde, so hat sie, wie Schmeisner sich ausdrückt, gleichsam keine Zeit mehr, Riffe zu bilden; sie

durchläuft den Verhornungsgang mit Ueberspringung dieser Uebergangsstufen.

Die starke Verhornung der Plattenepithelkrebse gestattet auch einen Rückschluß auf ihre Struktur und beweist, daß der Typus des Muttergewebes bewahrt ist. Krebse, die diesen Charakter des Muttergewebes nicht widerspiegeln, gewähren auch ein anderes, völlig verändertes morphologisches Aussehen.

Einem noch größeren Schwanken bei der Verhornung der Krebse ist das Keratohyalin unterworfen. In einigen wird es vollständig vermißt und diese negativen Befunde veranlaßten Steinhaus, das Vorkommen des Keratohyalins in allen Cancroiden in Abrede zu stellen. In andern Präparaten ist es in Menge vorhanden und umsäumt entweder ringförmig besonders die größeren Hornperlen, oder findet sich, scheinbar regellos, in die eine oder die andere Zelle verteilt. Diese liegen meist in der Peripherie von vollendeten oder in Bildung begriffenen Hornperlen.

Bei dem hier in Frage kommenden Carcinoma simplex fand sich das eigentliche Krebsparenchym durch eine breite Bindegewebsschicht von der normalen Haut getrennt. Es wies, wie bereits erwähnt, eine außerordentlich starke Verhornung auf, so daß mitunter die Krebszellen nur auf einzelne dünne Stränge reduziert waren. An sämtlichen Hornperlen zeigte sich eine starke Körnelung und es galt daher zunächst festzustellen, ob es sich hier um wirkliches Keratohyalin handelt, und inwieweit sich der Kern an seiner Bildung beteiligt.

Was die Mikrochemie der Körnchen betrifft, so quellen sie bei Einwirkung von Kali- oder Natronlauge in der Kälte, während sie durch Erwärmen zur Auflösung gebracht werden. Salzsäure und Salpetersäure noch in starker Verdünnung erzielen denselben Effekt und lösen sie bei stärkerer Konzentration auf. Osmiumsäure schwärzt die Körnchen; Kreosot, Terpentinöl, Chloroform zeigen keine Einwirkung,

ebenso Eisessig bei kürzerer Einwirkung, Alkohol und Aether. Mit Jod geben die Körnchen weder Stärke- noch Glykopen- noch Amyloidreaktion; dagegen sind die Eiweißreaktionen (Xanthoprotein, Millons Reagens, Adamkiewicz) vorhanden. Ihre Beweiskraft kann aber nur eine relative sein, da die Körnchen in eiweißhaltiges Gewebe eingebettet sind; doch es handelt sich wahrscheinlich um eine ebenfalls eiweißähnliche Substanz.

Um die Schnitte zu verdauen, wurde die von Spalteholtz angegebene Methode verwandt und bei 40⁰ C dieselben auf 24—28 Stunden in ein Pepsin-Salzsäuregemisch gebracht. Die zeitliche Differenz erzeugt keinen Unterschied und sind die Resultate nach 24 Stunden nicht wesentlich andere als nach längerer Einwirkung; nur Schnitte, welche nach 12 Stunden bereits untersucht wurden, zeigten die Granula noch zum Teil erhalten. Untersucht man nach beendeter Verdauung, so findet man die Granulation bis auf ganz geringe und nur sehr schlecht färbbare Reste reduziert; auch die nach Gram sich färbenden Keratingranula der Hornplatten und -schollen sind vermindert und die noch vorhandenen liegen auf einem meist rein weißen Untergrund gegen einen bei unverdauten hellbläulich tinguierten. Dies läßt auch die Annahme verdauungsfähiger Substanz in anscheinend ausgebildeten Hornlamellen zu.

Als gute Färbemittel des Keratohyalins galten die von Unna angegebenen Ueberfärbungen mit Hämatoxylin und differenzieren in Kaliumpermanganat, Eisenvitriol und gelbem Blutlaugensalz; außerdem gelangte die Weigertsche und Gramsche Methode zur Anwendung. Da die Unnaschen Methoden den Kern und die Granula zugleich stahlblau färben, benutzte ich vorwiegend die beiden letzten und zur Kontrastfärbung des Kernes starkes Alaunkarmin. Zum Vergleiche mit dem Tumor diente geschnittene normale Haut. Bei beiden Färbungen sind die Körner meist blaurot gefärbt und leuchten beim Drehen der Mikrometerschraube auf. Ihr Verhalten zur

Farbe ist im Carcinom kein ganz einheitliches; die einen reagieren, die anderen nicht. In der Mitte stehen solche, die ungefärbt ein gefärbtes Zentrum besitzen. Ihre Größe ist überaus verschieden und schwankt innerhalb bedeutender Grenzen. Was ihre Lage angeht, so zeigten sich sowohl in den Zellen des Stratum granulosum der normalen Epidermis als auch in den entsprechenden des Krebsparenchyms lebhafte Beziehungen zu den Kernen, so daß eine aktive Beteiligung desselben an ihrer Bildung zugegeben werden muß. Erwecken auch manche nur den Anschein, intranukleär zu liegen und klärt ein sorgfältiges Absuchen der Kernoberfläche mit stärkster Vergrößerung darüber auf, daß sie oberflächlich anhaften, so erscheinen doch nicht selten unzweifelhafte Fälle mit einer deutlichen Lage innerhalb des Kernes. Hier ist das chromatische Gerüst des Kernes zuerst lebhafter, später schwächer gefärbt, die Keratohyalinkörnchen liegen entweder zentral in der Nähe der Nukleolen oder unmittelbar an der Peripherie. Auch finden sich Uebergangsstadien mit einer teilweisen Lagerung innerhalb als auch außerhalb des Kernes. Im weiteren Verlaufe hört die Färbbarkeit der Chromatinfäden auf, die Struktur des Kernes schwindet, die noch stets gut tinguierte Kernmembran zeigt Zacken und Einbuchtungen, in den Endstadien ist der ehemalige Kern oft nur noch durch einen helleren Fleck angedeutet. Die Granula, anfangs noch kreisförmig um den Kern gelagert, füllen allmählich den ganzen Zelleib an. Ob die Körnchen zuerst im Kern oder im Plasma entstehen, ist schwer zu entscheiden. In einzelnen Fällen finden sie sich primär im Kern, in anderen enthält das Zellplasma schon gefärbte neben noch ungefärbten, während der Kern noch völlig unberührt erscheint. Den gleichen Befund zeigen Präparate, welche nach Heidenhain gefärbt sind; die Keratohyalinkörner erscheinen tief schwarz. Keratohyalinbildung und Chromatinverarmung des Kernes beruhen also auf Wechselwirkungen, die vielleicht auch so zu denken sind, daß aus dem Kern Substanzen in das

Protoplasma übertreten und sich hier erst mit Bestandteilen desselben zu Keratohyalin verbinden. Nach Unna spricht hierfür die stets wahrnehmbare Verkleinerung des Kernes, wo Epithelien Keratohyalin abscheiden. Dabei findet kein regelmäßiger Austritt von Chromatin statt, da gerade oft nur dieses erhalten; auch kein mechanischer Kernzerfall, sondern nur ein Schrumpfen des Kernes, d. h. Austritt und Verlust irgendwelcher Substanz bei erhaltener Kernmembran.

In welcher Beziehung steht nun das Keratohyalin zur Verhornung und ist in dem vorliegenden Tumor die Verhornung bis zur Bildung wirklicher Hornsubstanz gegangen?

Die Lage der Hornperlen zueinander ist eine wechselnde; sie finden sich isoliert mitten im Gewebe oder zahlreich dicht nebeneinander gelagert. Die Parenchymzellen legen sich dabei konzentrisch um einen Mittelpunkt, so daß sie gegen das Stroma hin in einer der Keimschicht der Epidermis analogen Schicht epithelialer Elemente angeordnet erscheinen. Sie sind flach, schalenförmig, der Kern wird zusehends länglich, färbt sich intensiv und bekommt ein kompakteres Chromatingerüst. Das Protoplasma der peripheren Zellen hellt sich auf, ja die ganze Zelle wird hell und nimmt Farben schwieriger auf, so daß der äußere Umkreis einer Hornperle gewöhnlich durch seine Durchsichtigkeit auffällt. Sehr oft, aber nicht immer, zumeist an den größeren Hornperlen, beherbergen bereits diese peripheren Zellen eine sehr mäßige Anzahl feiner Keratohyalinkörner. Gleich auf diese Schicht baut sich eine mehrschichtige Lage spindelförmiger Zellen auf, mit einem anscheinend sehr dichten homogenen Protoplasma und dunkelgefärbten Kernen; doch fehlt die Ausbildung von Riffzellen, wie sie die normale Epidermis zeigt, gänzlich. Je weiter man sich nun dem Zentrum des Hornkörpers nähert, um so lockerer wird die Lagerung der Zellelemente. Die Kerne, die in den ersten Stadien dieses Verhornungsprozesses noch bläschenförmig aber infolge des geringeren Chromatingehaltes heller als

die der nicht verhornten Zellen aussehen, schrumpfen mit zunehmender Verhornung mehr und mehr in kleine unregelmäßige Klümpchen zusammen. Den Mittelpunkt bildet, wenn der Verhornungsprozeß bis zur Hornbildung durchlaufen wird, ein grob- oder feinmaschiges Netzwerk strohgelber Lamellen. Daß es sich hier um wirkliche Hornsubstanz handelt, zeigt die Unmöglichkeit, sie auf irgendeine Weise zu verdauen. Bei mittlerer Vergrößerung erscheinen die Lamellen homogen und erst starke Vergrößerungen zeigen in ihnen nicht färbbare glänzende Pünktchen; in den Lamellen der normalen Oberhaut habe ich dieselben nicht finden können. Auch zeigte die Hornsubstanz in den einzelnen Perlen eine größere Neigung, sich mit basischen Farbstoffen zu tinguieren. Oft findet man auch Hornplatten mit den charakteristischen Ernstschen Keratingranulis. Hier zeigt die Verdauung eine starke Aufhellung des sonst nach Gram blauviolett gefärbten Grundes und eine Verminderung der Keratinkörnchen. Einzelne Hornplatten zeigen Reste einer Kernhöhle.

In welchen Beziehungen nun das Keratohyalin zum Verhornungsprozeß steht, soll im folgenden auseinandergesetzt werden. Sobald es zur konzentrischen Schichtung der Zellen kommt, wird der Prozeß bis zur vollen Verhornung nicht durchlaufen, ohne daß eine Granulation zu bemerken wäre. Die Menge des gebildeten Keratohyalins schwankt innerhalb sehr weiter Grenzen und Verhornung und Körnung stehen in keinem Verhältnis zu einander. Einerseits findet sich eine außerordentlich starke Verhornung bei einer sehr geringen Keratohyalinbildung, andrerseits kann gerade diese sehr verbreitet und intensiv sein, während die Verhornung nur gering ausgebildet ist oder auch gänzlich fehlen kann. Diese Erscheinung darf wohl als ein Teilglied der zahlreichen Differenzen aufgefaßt werden zwischen normalem Epithel und der atypischen Wucherung des Krebses. Doch darf hieraus

nicht der Rückschluß gezogen werden, daß die Keratohyalinbildung nichts mit dem Verhornungsprozeß zu tun hätte.

Die Keratohyalinkörner, an deren Bildung sich, wie anfangs dargetan, auch der Kern der Krebszelle aktiv beteiligt, füllen allmählich die Zelle gänzlich, so daß sich dann in der Peripherie der Hornperle ein Ring von feineren und gröberen Granulis befindet, die auf die einzelnen Zellen beschränkt bleiben. Die Granulation kann so stark werden, daß sie ein völliges Verschwinden des Kernes bedingt und es den Anschein hat, als ob ein gleichmäßig gekörnter Körper vorläge. Ein Bewegen des Tubus zeigt den meist noch erhaltenen Kern in der Tiefe liegend; in späteren Stadien, in denen die Zelle mit Körnern vollgepfropft erscheint, findet man ihn selten oder gar nicht. Zu entscheiden, ob der Kern nun wirklich untergegangen ist, ist in solchen Fällen schwer, da die Körnung so dicht und massig werden kann, daß es unmöglich wird, einen etwa noch vorhandenen Kern wahrzunehmen; es findet sich auch hier schon ein Verschmelzen kleinerer Granule zu größeren klumpigen Massen. In der Mehrzahl der Hornperlen folgt dieser Schicht von Körnern eine Zone breiter, spindelförmiger, oft auch scholliger Gebilde, die von einander durch helle Streifen getrennt sind; die etwa noch vorhandenen Kernreste sind völlig geschwunden. Sie zeigen die Reaktionen des Keratohyalins: färben sich nach Heidenhain schwarz, mit Hämatoxylin stahlblau, mit Saffranin rot, nach Gram und Weigert blauviolett und leuchten beim Bewegen der Mikrometerschraube auf. Durch Verdauungsflüssigkeit werden sie völlig zum Verschwinden gebracht. Hierbei bleibt eine Hülse übrig, die sich mit Hämatoxylin, Lichtgrün und nach Gram färben läßt. Nicht verdaubar, steht sie der Hornsubstanz gleich und entspricht dem zuerst verhornten Ektoplasma der Zelle. Außerdem finden sich in ihnen meist einzelne Körnchen verschiedener Größe und Gestalt. Wir müssen also annehmen, daß eine Verflüssigung der bis dahin noch isolierten Kerato-

hyalingranula stattgefunden hat, und daß jene Körnchen nichts weiter sind als Reste jener, da sie auch verdaut werden. Sie können peripher als auch zentral liegen.

Dieser Zone folgt dann fast unvermittelt das Maschenwerk der Hornfibrillen. Einwandsfreie Uebergangsbilder, welche die allmähliche Umwandlung der granulierten Zone in die Hornzellen darstellt, habe ich nicht finden können. Wohl findet eine Aufhellung in den gefärbten Lamellen statt, dies würde aber nur einen Schwund der Keratohyalinsubstanz bedeuten, der durch Austrocknung oder Resorption zustande kommen kann. Nach Unna ist die Keratohyalinbildung und alle im Innern der Zelle auftauchenden und verschwindenden Substanzen nur als eine Folge oder Begleiterscheinung des Verhornungsprozesses aufzufassen, welcher sich in der Peripherie der Zelle abspielt, und mit dem jene Vorgänge nichts zu tun haben, und auch stofflich nichts zur Verhornung beitragen. Betrachten wir die Fähigkeit, der Verdauung dauernd widerstehen zu können, als Kriterium der Hornsubstanz, so wäre ihre Bildung lediglich auf den peripheren Saum der Zelle, das Ektoplasma, beschränkt, da nur dieser allein die Bedingung erfüllt. Doch wird man annehmen dürfen, daß das Ektoplasma erst durch die Vorgänge im Innern der Zelle befähigt wird, Hornsubstanz zu bilden, und daß die sowohl in den Hornschollen als auch in den Hornfibrillen sichtbaren gefärbten und ungefärbten Körnchen als Reste des Keratohyalins anzusehen sind, welches seine Funktion, gleichsam als Katalysator bei der Verhornung zu wirken, erfüllt hat.

Neben dieser, mit Keratohyalinbildung einhergehenden Verhornung findet sich eine zweite Art ohne die geringste Andeutung von Granulis, wobei die Zelle gleichsam in toto verhornt ist; die Zellen, unregelmäßig polyädrisch, liegen unmittelbar nebeneinander, begrenzen häufig eine Hornperle und grenzen so dicht an keratohyalinbildende Verhornung. Verdauungsflüssigkeit ruft auch bei längster Einwirkung

keine Veränderung hervor, die Zellen sind durch keine Stacheln oder Brücken miteinander verbunden, auch zweigen sich von ihnen keine Lamellen in das Innere einer Hornperle ab. Die Zellen färben sich nach Gram, Heidenhein und mit Saffranin. Eine Kernhöhle ist deutlich vorhanden, doch erscheint sie meist völlig leer. Ab und zu findet sich darin eine kompakte Masse, welche sich mit Kernfarbstoffen färbt. Das Plasma zeigt eine fibrilläre Struktur und bildet eine keratinisierte Masse. Diese Art der Verhornung ist selten und tritt weit zurück gegen den ersten mit Keratohyalinbildung einhergehenden Typus.

Im Anschluß hieran möchte ich erwähnen, daß ich beim Studium der Präparate sehr kleine, nur bei stärkster Vergrößerung sichtbare Kerneinschlüsse in unversehrten Tumorzellen gefunden habe. Eine Veröffentlichung dieser Befunde behalte ich mir für später vor.

Einige Stückchen des Tumors waren in Herrmannscher Flüssigkeit fixiert worden, und es fanden sich neben den schwarz gefärbten Keratohyalinkörnern eine große Anzahl ebenfalls osmierter Granula regellos im Krebsparenchym verteilt, sowohl im gesunden als auch im nekrotischen Teile des Tumors. Erstere allein wurden in Betracht gezogen, und es war zu entscheiden, ob hier eine primäre Fettbildung vorlag, welche die Schwärzung erklären würde.

Altmann, Krehl und Metzner hatten auf Grund der Osmiumtetroxyd-Kalium-Bichromatfärbung mit nachfolgender Alkoholbehandlung und Paraffineinbettung zwei Typen für das morphologische, sichtbare Vorkommen des Fettes in den Zellen aufstellen können: die Vollkörner und die Ringkörner. Erstere erscheinen bei dieser Methode als in ihrer Totalität geschwärzte, rundliche Körper, letztere bilden im optischen Bilde mehr oder weniger dicke, schwarze Ringe mit in der Regel hellem Zentrum. Beide Gebilde wurden durch die eine Methode geliefert, aber schon Altmann wußte, daß die Ringkörner erst durch die Alkoholbehandlung ent-

stehen, welche auf die Osmiumfixierung folgt. Er sah an der Inguinaldrüse des Kaninchens, daß vor der Alkoholbehandlung das mit dem Osmiumgemisch fixierte Präparat nur Vollkörner enthielt, deren einer Teil dann durch den Alkohol in Ringkörner verwandelt wurde.

Altmann und später Starke stellten fest, daß von den drei Fettsäuren, die frei, oder, wie weit häufiger, in Gestalt ihrer Triglyceride in der Hauptsache die tierischen Fette konstituieren, nur die Oleinsäure bezw. das Olein das Osmiumtetroxyd primär zum schwarzen Osmiumhydrat reduzieren; während die übrigen Fette, Palmitin bezw. Palmitinsäure und Stearin bezw. Stearinsäure, erst sekundär, also nach vorausgegangener Alkoholbehandlung eine Schwärzung erleiden.

Um die Fettnatur der geschwärzten Körnchen im vorliegenden Falle nachzuweisen, mußte das gebildete Osmiumhydrat wieder zu Osmiumsäure oxydiert werden. Ich ging dabei von der Voraussetzung aus, daß von den kleinen Fettkügelchen stets nur die peripheren Teile die Osmiumsäure reduzierten, sich mit dem ausfallenden Osmium gleichsam imprägnierten und auf diese Weise die zentralen Teile vor der weiteren Einwirkung der Osmiumsäure schützten, eine Annahme, welche sich in der Tat als richtig erwies. Um vor Fehlschlüssen gesichert zu sein, versuchte ich zuerst die Osmierung reiner Fette; es standen mir zur Verfügung Stearin und Stearinsäure, Olein und Oleinsäure und Palmitinsäure. Die amorphen Fette wurden zwischen zwei Deckgläschen gut verrieben, dann in ein Gefäß mit 2 $^0/_0$ OsO_4-Lösung gebracht. Verfährt man, besonders beim Wässern, sehr ruhig, so bleibt stets soviel Substanz am Deckglas haften, als zur Untersuchung genügt. Bei Oleinsäure trat sofortige primäre Schwärzung ein, die übrigen waren auch nach 24stündiger Einwirkung der Osmiumsäure zum Teil gänzlich unverändert, zum Teil gelblich bis graubraun gefärbt. Eine deutliche Schwärzung zeigte sich erst nach Alkoholbehand-

lung. Die Präparate wurden dann sorgfältig gewässert, getrocknet und Oxydationsmitteln ausgesetzt. Ich benutzte vorwiegend Wasserstoffsuperoxyd und ozonisiertes Terpentinöl. In Terpentinöl gebracht, waren in ungefähr 15 Minuten die Schwarzfärbungen verschwunden und etwaiges noch vorhandenes Fett gelöst. Wasserstoffsuperoxyd entosmierte die Präparate in $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde, dann wurden dieselben auf kurze Zeit in fließendes Wasser gebracht, sodann mit Sudan gefärbt und in Glyzerin angesehen. Es zeigten sich deutlich rotgefärbte Fettkügelchen, wenn auch die Rotfärbung nicht so schön hervortrat, wie sie nicht behandeltes Fett aufweist.

Zur Entosmierung der Tumorschnitte, deren Dicke 10 μ betrug, diente gleichfalls Wasserstoffsuperoxyd. Die Oxydation begann stets an der Peripherie um nach dem Zentrum gleichmäßig fortzuschreiten. Nach ungefähr einer Stunde waren die kleineren Granula völlig entschwärzt, größere zeigten ein rundes, noch geschwärztes Zentrum. An Stelle der Granula sieht man eine von einem hellen Hof umgebene mehr oder weniger durchscheinende Masse; sie zeigt beim Bewegen der Mikrometerschraube einen leichten Glanz, ihre Peripherie weist Zacken und Einbuchtungen auf.

Als Reagentien wurden angewandt die fettlösenden Medien, ferner Essigsäure, Kalilauge und Färbung mit Sudan.

Alkohol, Aether und Chloroform lösten die entosmierten Teile der Granula völlig auf, die schwarz gebliebenen Zentren wurden nicht angegriffen. Bei Anwendung von Essigsäure wurden nach ungefähr 20 Minuten bei den völlig entosmiert gewesenen Fettkugeln die Konturen undeutlich und der helle Saum ist nicht mehr wahrzunehmen. Dagegen sieht man eine große Menge kleiner, stark lichtbrechender Granula. Diejenigen Fettkugeln, deren Zentrum noch geschwärzt geblieben war, lassen in der Peripherie ebenfalls glänzende Körner erkennen, deren Menge und Lichtbrechungsvermögen nach der Mitte zu abnimmt.

Kalilauge wurde in 2 $^0/_0$ Lösung verwandt. Nach ungefähr 25 Minuten ist der Zusammenhang der einzelnen Granula in den von Osmium ganz befreiten Teilen ein äußerst lockerer geworden; teilweise liegen sie in kleinen Häufchen zusammen, teilweise einzeln durch weite Zwischenräume von einander getrennt. Ihr Glanz ist ein starker.

Bei den übrigen ist das osmiert gebliebene Zentrum völlig in die Peripherie gerückt, umgeben von zahlreichen glänzenden Körnchen. Je länger die Kalilauge einwirkt, um so mehr werden die Granula an Zahl reduziert, so daß nach Verlauf einer Stunde meist nur noch ein schwarzes Korn in einem völlig leeren Hohlraum liegt.

Sudan färbte die entosmierten Teile der Granula schwach rot. Zur Kontrolle dienten Schnitte vom Vago-Sympathicus, der in Herrmannscher Flüssigkeit fixiert gewesen war. Es zeigten sich hier genau dieselben Erscheinungen und Bilder wie in den Tumorschnitten. Wir haben es also hier mit der Bildung von Fett zu tun. Die Fettgranula liegen in längeren oder kürzeren Zügen, auch zu kleinen Klumpen zusammengeballt im Gewebe, und zwar sowohl im Stroma als auch im Parenchym des Tumors, vorwiegend jedoch in seinen nekrotischen Teilen. Von hier aus läßt sich das Vordringen der Fettbildung, die als ein Degenerationsprozeß des Parenchyms aufzufassen ist, bis weit in die normalen Zellen verfolgen. Hier findet sich die Fettbildung in Form feinster Körnchen zuerst im Zellplasma, wobei an den Kernen meist noch keine Veränderung zu konstatieren ist. Erst bei weiterem Fortschreiten der Fettbildung im Plasma finden sich auch Bilder, welche auf ein Absterben des Kernes deuten, Verklumpung des Chromatins, Vakuolenbildung, Schrumpfung der Kernmembran; man sieht daher oft nur noch gefärbte Chromatinbröckel in einem Haufen schwarzer Körnchen liegen.

Herrn Geheimrat Hertwig und Herrn Professor Dr. Poll fühle ich mich für das freundliche Interesse, welches sie stets meinen Arbeiten entgegenbrachten, zu besonderem Danke verpflichtet.



Literatur.

1. Mertsching, Virchow-Archiv Bd. 116.
2. Ranvier, Comp. rend. de l'Académie des sciences de Paris T. C XXVIII. 1899. Ranvier. Arch. microscopique T. III. 1900.
3. Parloff, Entstehung und Schicksale des Keratohyalins vor und nach der Geburt. Monatsschrift für Der. 1889 Nr. 7. Ergänzungsheft.
4. Reinke, Archiv mikroskop. Anat. 1887, Bd. XXV. Untersuchungen über die Horngebilde der Säugetiere.
5. Seelhorst, Ueber Keratohyalin und den Fettgehalt der Haut. Berlin 1890.
6. Unna, Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. VII 1888, XX 1895 pag. 69—78, XXIV pag. 1—21, Bd. XXII.
7. Hertwig u. Poll, Zur Biologie des Mäusetumoren. Abhandlungen der Königl. Preußischen Akademie der Wissenschaften 1907.
8. Blaschko, Deutsche med. Wochenschrift XV Nr. 33.
10. Marcuse, Untersuchung über patholg. Verhornung. Berlin 1897.
11. Orth, Spezielle pathologische Anatomie.
12. Deutsche med. Wochenschrift XV. Nr. 33. Lazansky.
13. Zeitschrift für phys. Chemie XX. 1894. Mohr.
14. Anatomische Hefte XVII. 1901. H. 1.
15. Schmeisner, Die Keratohyalingranula in Hautkrebsen. Würzburg 1902.
16. Borst, Geschwulstlehre.
17. Waldeyer, Festschrift für Henle 1882.
18. Köllicker, Gewebelehre.
19. Buzzi, Monatshefte für prakt. Dermat. Bd. VII Nr. 16, VIII Nr. 1 u. 4.
20. Apolant, Archiv Anat. Phys. Abt. H. 1—2, 1901.
21. Blaschko, ibid. H. 3—6 1889.
22. Apolant, Archiv mikrosk. Anat. Bd. XVII. H. 4 1901.
23. Behn, ibid. XXXIX. H. 4. 1892.
24. Weidenreich, ibid. XXV. p. 183—204. 1884.
Reinke, ibid. LVI. p. 169—229. 1900.

25. Ernst, Archiv path. Anat. Bd. CXXX H. 2. 1892.
26. Kromeyer, Zentralbl. allg. Path. IX. p. 745. 1898. XI. Nr. 3 und 4. 1900.
27. Merk, Experimentelles zur Biologie der menschlichen Haut. Sitzungsbericht der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Wien 1899.
28. Starke, Ueber Fettgranula. Archiv für Phys. 1895.
29. Handwerk, Zeitschrift für Mikrosk. Nr. 15. 1898.
30. Wlissak, Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 6. 1898.

Lebenslauf.

Ich, Georg Raeschke, bin am 11. November 1884 zu Schöndorf, Kr. Bromberg, als der Sohn des damaligen Gutsbesitzers Bernhard Raeschke geboren. Ich bin evang. Konf. Meine wissenschaftliche Vorbildung erhielt ich auf dem Kgl. Realgymnasium zu Bromberg, das ich Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um in Berlin beim Garde-Füsilier-Regiment meiner Dienstpflicht mit der Waffe vom 1. April 1904 bis 30. September 1904 zu genügen. Sodann gehörte ich von Herbst 1904 bis Herbst 1909 der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen als Studierender an. Während dieser Zeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Professoren: Beitzke, Bier, Brieger, Bumm, Claisen, Drude, Engelmann, Engler, Fränkel, Frey, Gabriel, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Hiller, His, Hoffmann, Köhler, Kraus, Krömer, Langgaard, Lesser, v. Michel, Nagel, Olshausen, Orth, Pagel, Passow, Pels-Leusden, Poll, Rubener, Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Steyrer, Strassmann, Thierfelder, H. Virchow, Waldeyer, Warburg, Ziehen. Am 11. März 1907 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung. Am 1. Oktober 1909 wurde ich zum Unterarzt beim 1. Unter-Elsässischen Infanterie-Regiment ernannt und zum Königlichen Charité-Krankenhause kommandiert. Am 1. Oktober 1910 trat ich zur Kaiser Wilhelms-Akademie zurück, zwecks Ablegung der ärztlichen Prüfung, die ich am 17. Januar 1911 beendete.

